

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

13 April 2000 (13.04.00)

International application No.:

PCT/JP99/05533

Applicant's or agent's file reference:

2556WOOP

International filing date:

07 October 1999 (07.10.99)

Priority date:

08 October 1998 (08.10.98)

Applicant:

MATSUTANI, Etsuya et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

18 November 1999 (18.11.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 28 January 2000 (28.01.00) | |
| Applicant's or agent's file reference 2556WO0P | IMPORTANT NOTIFICATION |
| International application No. PCT/JP99/05533 | International filing date (day/month/year) 07 October 1999 (07.10.99) |

| | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning: <input type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative | | |
| Name and Address <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> | State of Nationality | State of Residence |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence | | |
| Name and Address TAKAHASHI, Shuichi Osaka Plant of Takeda Chemical Industries, Ltd. 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku Osaka-shi Osaka 532-0024 Japan | State of Nationality | State of Residence |
| | Telephone No. 06-6300-6845 | |
| | Facsimile No. 06-6300-6601 | |
| | Teleprinter No. | |
| 3. Further observations, if necessary: The person in Box 2 have now been appointed as a sub-agent and should be added in the record. | | |
| 4. A copy of this notification has been sent to: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority </div> <div> <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> other: </div> </div> | | |

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Susumu Kubo Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | |
|---|-----------|---|
| (51) 国際特許分類7 A61K 45/06 | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/20034 (43) 国際公開日 2000年4月13日(13.04.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP99/05533 (22) 国際出願日 1999年10月7日(07.10.99) (30) 優先権データ 特願平10/286793 1998年10月8日(08.10.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松谷悦哉(MATSUTANI, Etsuya)[JP/JP] 〒565-0843 大阪府吹田市千里山松ヶ丘7番11-601号 Osaka, (JP) 内藤健一郎(NAITO, Kenichiro)[JP/JP] 〒562-0044 大阪府箕面市半町3丁目5番地A503号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHINA, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) | | (81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54)Title: AGENTS FOR RETARDING CHANGE OF HORMONE-DEPENDENT CANCER INTO HORMONE-INDEPENDENT CANCER (54)発明の名称 ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤 (57) Abstract Agents for retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer which contain hormonal drugs. The above agents can effectively exert an effect of retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer. | | |

(57)要約

本発明は、ホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤に関する。

本発明のホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤はホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延効果を効果的に発揮することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア |
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LC | セントルシア | SD | スーダン |
| AM | アルメニア | ES | スペイン | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LK | スリ・ランカ | SG | シンガポール |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LR | リベリア | SI | スロヴェニア |
| AZ | アゼルバイジャン | GA | ガボン | LS | レソト | SK | スロヴァキア |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | LT | リトアニア | SL | シエラ・レオネ |
| BB | バルバドス | GE | グルジア | LU | ルクセンブルグ | SN | セネガル |
| BE | ベルギー | GH | ガーナ | LV | ラトヴィア | SZ | スワジランド |
| BF | ブルキナ・ファソ | GN | ガンビア | MA | モロッコ | TD | チャード |
| BG | ブルガリア | GM | ギニア | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BJ | ベナン | GW | ギニア・ビサウ | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BR | ブラジル | GR | ギリシャ | MG | マダガスカル | TZ | タンザニア |
| BY | ベラルーシ | HR | クロアチア | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TM | トルクメニスタン |
| CA | カナダ | HU | ハンガリー | ML | マリ | TR | トルコ |
| CF | 中央アフリカ | ID | インドネシア | MN | モンゴル | TT | トリニダード・トバゴ |
| CG | コンゴ | IE | アイルランド | MR | モーリタニア | UA | ウクライナ |
| CH | スイス | IL | イスラエル | MW | マラウイ | UG | ウガンダ |
| CI | コートジボワール | IN | インド | MX | メキシコ | US | 米国 |
| CM | カメルーン | IS | アイスランド | NE | ニジェール | UZ | ウズベキスタン |
| CN | 中国 | IT | イタリア | NL | オランダ | VN | ヴェトナム |
| CR | コスタ・リカ | JP | 日本 | NO | ノルウェー | YU | ユーゴスラビア |
| CJ | キューバ | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CY | キプロス | KG | キルギスタン | PL | ポーランド | ZW | ジンバブエ |
| CZ | チェコ | KP | 北朝鮮 | PT | ポルトガル | | |
| DE | ドイツ | KR | 韓国 | RO | ルーマニア | | |
| DK | デンマーク | | | | | | |

明 細 書

ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤

技術分野

- 5 本発明は、ホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤などに関する。

背景技術

- 10 現在、ホルモン系薬剤による薬物的去勢が広く癌治療に使用されているが、
ホルモン系薬剤に反応しない癌（ホルモン非依存性癌）もあり、またホルモン療法に効果を示すホルモン依存性癌においても、治療を続けていると、ホルモン非依存性癌が増殖することにより、ホルモン非依存性癌へ変化することが知られている（ラボラトリー・インベスチゲーション（Laboratory Investigation）67, 540, 1992年）。
- 15 従って、癌（特に前立腺癌など）に対する治療では、ホルモン療法に反応する癌およびホルモン療法に不応の癌のいずれのタイプに対しても効果を示す治療法が理想的であるが、これまでに両方のタイプの癌を効果的に治療する方法は知られていなかった。

20 発明の開示

- 本発明者らは、ホルモン療法がもたらす、癌細胞における増殖経路の変化を研究した過程において、ホルモン系薬剤の使用により、ホルモン非依存性癌細胞の増殖が引き起こされるため、ホルモン系薬剤の癌治療効果が持続しないという新たな課題を発見した。
- 25 本発明者らは、かかる課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、ホルモン系薬剤を用いた治療において、ホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依

存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤を用いることによって、ホルモン系薬剤の優れた治療効果を維持・持続させることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- 5 (1) ホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤、
 - (2) ホルモン系薬剤がLH-RH誘導体である上記(1)記載の剤、
 - (3) LH-RH誘導体がLH-RHアゴニストである上記(2)記載の剤、
 - (4) LH-RH誘導体が式
- 10 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
[式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal および DHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅またはGly-NH₂をそれぞれ示す]で表わされるペプチドまたはその塩である上記(3)記載の剤、
 - (5) LH-RH誘導体が5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅またはその酢酸塩である上記(3)記載の剤、
- 15 (6) ホルモン系薬剤の他に細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤を含有する上記(1)記載の剤、
 - (7) 細胞増殖因子が①EGFまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質、②インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質または③FGF
- 20 Fまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記(6)記載の剤、
 - (8) 前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌または乳癌の予防・治療剤である上記(1)記載の剤、
 - (9) ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させるためのホルモン系薬剤の使用、
- 25 (10) ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させるための医薬を製造するためのホルモン系薬剤の使用、および

(11) ホルモン系薬剤をホルモン依存性癌を持つ哺乳動物に投与することを特徴とする該哺乳動物においてホルモン非依存性癌への変化を遅延させる方法などを提供する。

さらに、本発明は、

- 5 (12) ホルモン系薬剤を用いることを特徴とするホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延方法、

(13) ホルモン系薬剤および細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤を用いることを特徴とするホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延方法、

- 10 (14) ホルモン系薬剤を用いてホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させることを特徴とする癌の治療・予防方法、

(15) ホルモン系薬剤および細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤を用いてホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させることを特徴とする癌の治療・予防方法、

- 15 (16) ホルモン系薬剤を用いてホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させることを特徴とする癌転移・再発抑制方法、

(17) ホルモン系薬剤および細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤を用いてホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させることを特徴とする癌転移・再発抑制方法、

- 20 (18) ホルモン系薬剤がLH-RH誘導体である上記(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)または(17)記載の方法、

(19) LH-RH誘導体が5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅またはその酢酸塩である上記(18)記載の方法、

- (20) 細胞増殖因子が①EGFまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質、②インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質または③FGFまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記(13)、(1
- 25

5) または (17) 記載の方法、

(21) 細胞増殖因子が EGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記 (7) 記載の剤、

(22) 細胞増殖因子がインシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記 (7) 記載の剤、

(23) 細胞増殖因子が FGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記 (7) 記載の剤、

(24) 細胞増殖因子が EGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記 (20) 記載の方法、

10 (25) 細胞増殖因子がインシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記 (21) 記載の方法、

(26) 細胞増殖因子が FGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質である上記 (21) 記載の方法、

(27) EGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質が、EGF またはハレグリン (HER2 リガンド) である上記 (7) または (21) 記載の剤

15 (28) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質が、インシュリン、IGF-1 または IGF-2 である上記 (7) または (22) 記載の剤、

20 (29) FGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質が、a FGF、b FGF、KGF、HGF または FGF-10 である上記 (7) または (23) 記載の剤、

(30) EGF またはそれと実質的に同一の活性を有する物質が、EGF またはハレグリン (HER2 リガンド) である上記 (20) または (24) 記載の

25 剤、

(31) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質が、イン

シユリン、I G F-1 または I G F-2 である上記 (20) または (25) 記載の剤、

(32) F G F またはそれと実質的に同一の活性を有する物質が、a F G F、b F G F、K G F、H G F または F G F-10 である上記 (20) または (26) 記載の剤、

(33) 受容体が E G F 受容体、ハレグリン受容体 (H E R 2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、I G F 受容体、F G F 受容体-1 または F G F 受容体-2 である上記 (6) 記載の剤、

(34) 受容体が E G F 受容体、ハレグリン受容体 (H E R 2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、I G F 受容体、F G F 受容体-1 または F G F 受容体-2 である上記 (13)、(15) または (17) 記載の方法、

(35) 受容体がチロシンキナーゼ活性を有する上記 (6) 記載の剤、

(36) 受容体がチロシンキナーゼ活性を有する上記 (13)、(15) または (17) 記載の方法、および

(37) 癌が前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌または乳癌である上記 (9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16) または (17) 記載の方法などを提供する。

20 図面の簡単な説明

図1はアンドロゲン拮抗薬のヒト前立腺癌細胞株の受容体型チロシンキナーゼ群遺伝子の発現に及ぼす影響を示す図を示す。

図2はヒト前立腺癌細胞の増殖に対するアンドロゲン拮抗薬およびチロシンキナーゼ阻害薬の影響を示す図を示す。

25

発明を実施するための最良の形態

ホルモン系薬剤としては、薬理学的に有用なホルモン系薬剤であれば特に限定を受けないが、例えば、分子量約300～約40,000、好ましくは約400～約30,000、さらに好ましくは約500～約20,000のホルモン系薬剤などが好適である。

- 5 具体的には、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、エストロゲン製剤、エストロゲン拮抗製剤（タモキシフェンなど）、アンドロゲン製剤、アンドロゲン拮抗製剤（フルタミド、シプロテロン酢酸塩（Cyproterone acetate））、アロマターゼ阻害薬、5 α -リダクターゼ阻害薬、リアーゼ阻害薬、インスリン、ソマトスタチン、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン（GH-RH）、男性ホルモン低下剤、女性ホルモン低下剤、プロラクチン、エリスロポイエチン、副腎皮質ホルモン、メラノサイト刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン、バソプレシン、オキシトシン、カルシトニン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトーゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、エンケファリン、エンドルフィン、
- 10 キョウトルフィン、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモチムリン、胸腺液性因子、血中胸腺因子、腫瘍壊死因子、コロニー誘導因子、モチリン、デイノルフィン、ボンベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキニン、心房性ナトリウム排泄増加因子、神経成長因子、神経栄養因子、
- 15 エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類など、およびこれらの誘導体（例、アゴニスト、アンタゴニストなど）、さらにはこれらのフラグメントまたはフラグメントの誘導体などがあげられる。

- 該ホルモン系薬剤は薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ホルモン系薬剤がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（
- 25 例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等）、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）などとの塩があげられる。

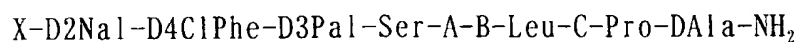
該ホルモン系薬剤がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩があげられる。また、該ホル
5 モン系薬剤は金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）を形成していてもよい。

上記したホルモン系薬剤の好ましい例としては、細胞増殖因子受容体が発現している癌種に対して有効なものが好ましく、具体的には、前立腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌等の性ホルモン依存性の癌に有効なLH-RH誘導体が好適
10 である。

LH-RH誘導体の具体例としては、例えば、トリートメント ウイズ GnRH アナログ：コントラバーシス アンド パースペクティブ（Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives）〔パルテノン パブリッシング グループ（株）（The Parthenon Publishing Group Ltd.）発行 1996
15 年〕、特許第936349号、特表平3-503165号公報、特開平3-101695号、同7-97334号および同8-259460号公報などに記載されているペプチド類があげられる。

該LH-RH誘導体は薬理学的に許容される塩であっていてもよく、このような塩としては、上記のホルモン系薬剤の薬理学的に許容される塩などがあげ
20 られる。

LH-RH誘導体としては、LH-RHアゴニストまたはLH-RHアンタゴニストがあげられるが、LH-RHアンタゴニストとしては、例えば、一般式〔I〕



25 〔式中、XはN(4H₂-furoyl)Gly または NAc を、AはNMeTyr、Tyr、Aph(Atz)、NMeAph(Atz)から選ばれる残基を、BはDLys(Nic)、DCit、DLys(AzaglyNic)、

DLys (AzaglyFur)、DhArg (Et₂)、Daph (Atz) および DhCi から選ばれる残基を、C は Lys (Nisp)、Arg または hArg (Et₂) をそれぞれ示す〕で表わされるペプチドまたはその塩などが用いられる。

LH-RH アゴニストとしては、例えば、一般式〔II〕

5 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、Y は DLeu、DAla、DTrp、DSer (tBu)、D2Nal および DHis (ImBzl) から選ばれる残基を、Z は NH-C₂H₅ または Gly-NH₂ をそれぞれ示す〕で表わされるペプチドまたはその塩などが用いられる。特に、Y が DLeu で、Z が NH-C₂H₅ である

10 His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ またはその酢酸塩) が好適である。

これらのペプチドは、前記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。

さらに、ホルモン系薬剤としては、エストロゲン製剤、エストロゲン拮抗製剤 (タモキシフェンなど)、アンドロゲン製剤、アンドロゲン拮抗製剤 (フル
15 タミド、シプロテロン酢酸塩 (Cyproterone acetate) など)、アロマターゼ阻害薬、5 α-リダクターゼ阻害薬、男性ホルモン低下剤、女性ホルモン低下剤、黄体ホルモンなどが好適である。

ホルモン依存性癌としては、前立腺癌等のホルモン依存性の癌のことを意味し、本発明の剤を投与するにあたり、好ましい対象としては、前立腺癌、卵巣
20 癌、子宮頸癌、乳癌等の性ホルモン依存性の癌などがあげられる。

ホルモン非依存性癌とは、ホルモン系薬剤に反応しない癌 (例えば、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌等 (特に、一部の前立腺癌、乳癌等))、および上記のホルモン依存性癌においても、ホルモン療法を長期間継続した結果、ホルモン系薬剤に反応しなくなった癌のことをいう。

25 用語「ホルモン依存性癌」および「ホルモン非依存性癌」中の「癌」とは個々の癌細胞を意味するのではなく、癌組織全体を意味する。

- 「ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延（変化を遅延させる）」とは、上記のホルモン依存性癌にホルモン療法を用いる場合、ホルモン系薬剤の長期投与の結果生じるホルモン療法に反応しない癌（ホルモン非依存性癌）の増殖を抑制する、または遅延させることによって、ホルモン依存性癌の
- 5 ホルモン非依存性癌への変化を遅延させることをいう。

具体的には、

- （１）上記のホルモン系薬剤を単独で用いる場合には、その投与量、投与時期、投与頻度、投与間隔などの組み合わせの最適化を図ることによって、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させることができ、
- 10 （２）上記ホルモン系薬剤を他のホルモン系薬剤または細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤と併用し（上記ホルモン系薬剤を細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤と併用する場合はより好ましい）、必要に応じて、それぞれの投与量、投与時期、投与頻度、投与間隔などの組み合わせの最適化を図ることによって、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌へ
- 15 の変化を遅延させることができる。

細胞増殖因子（growth factors）とは、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよいが、通常、分子量が 20,000 以下の低分子ペプチドで、受容体との結合により、低濃度で作用が発揮される。

細胞増殖因子としては、

- 20 ①EGF（epidermal growth factor）またはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、EGF、ハレグリン（HER2リガンド）など）、
- ②インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、インシュリン、IGF（insulin-like growth factor）-1、IGF-2など）、
- ③FGF（fibroblast growth factor）またはそれと実質的に同一の活性を有
- 25 する物質（例えば、aFGF、bFGF、KGF（Keratinocyte Growth Factor）、HGF（Hepatocyte Growth Factor）、FGF-10など）、

④その他の細胞増殖因子（例えば、C S F (colony stimulating factor)、EP0(erythropoietin)、I L - 2 (interleukin-2)、N G F (nerve growth factor)、P D G F (platelet-derived growth factor)、T G F β (transforming growth factor β)、などがあげられる。

5 該細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤は薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等）、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）などとの塩があげられる。

10 該細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩があげられる。また、該細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害
15 する薬剤は金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）を形成していてもよい。

細胞増殖因子の受容体としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であれば、いかなるものであってもよいが、具体的には、E G F 受容体、ハレグリン受容体（H E R 2）、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体
20 -2、I G F 受容体、F G F 受容体-1またはF G F 受容体-2などがあげられる。

細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤としては、例えば、ハービマイシン、P D 1 5 3 0 3 5 (Science 265 (5175) p1093, (1994)) などがあげられる。

25 また、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤としてH E R 2 阻害剤もあげられる。H E R 2 阻害剤としては、H E R 2 の活性（例、リン酸

化活性)を阻害する物質であれば、抗体、低分子化合物(合成化合物、天然物)、アンチセンス、HER2リガンド、ハレグリンまたはこれらの構造を一部修飾、改変したものの何れであってもよい。また、HER2レセプター抗体のようにHER2レセプターを阻害することによって、間接的にHER2活性を

5 阻害する物質であってもよい。

HER2阻害作用を有する低分子化合物としては、例えば、WO98/03505号に記載の化合物、具体的には、

1- [3- [4- [2- [(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-1, 2, 4-トリアゾールなどが用いられる。

10

ホルモン系薬剤を他のホルモン系薬剤または細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤と併用する場合には、それぞれの薬剤の投与量、投与時期、投与頻度、投与間隔などは一般的な範囲であれば、特に最適化を図らなくても、十分にホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延効果を得ることができる。

15

特に、本発明の細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤は、ホルモン系薬剤の投与後であって、例えば、ホルモン系薬剤の有効血中濃度が約50%以下に減少した時点、あるいはホルモン系薬剤の投与により細胞増殖因子の受容体が発現し始めた頃に投与するのが好ましい。

20 また、必要に応じて、投与開始時期を早めることによってホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延効果がより強く発揮される。

本明細書中で使用される略号の意味は次のとおりである。

| 略号 | 名称 |
|-------------|------------|
| 5-oxo-Pro : | ピログルタミン酸残基 |
| 25 His : | ヒスチジン残基 |
| Trp : | トリプトファン残基 |

| | | |
|----|---------------------------------|---|
| | Ser : | セリン残基 |
| | Tyr : | チロシン残基 |
| | Leu : | ロイシン残基 |
| | Arg : | アルギニン残基 |
| 5 | Pro : | プロリン残基 |
| | DLeu : | D-ロイシン残基 |
| | DAla : | D-アラニン残基 |
| | DTrp : | D-トリプトファン残基 |
| | N(4H ₂ -furoyl)Gly : | N-テトラヒドロフロイルグリシン残基 |
| 10 | NAc : | N-アセチル基 |
| | D2Nal : | D-3-(2-ナフチル) アラニン残基 |
| | D4ClPhe : | D-3-(4-クロロ) フェニルアラニン残基 |
| | D3Pal : | D-3-(3-ピリジル) アラニン残基 |
| | NMeTyr : | N-メチルチロシン残基 |
| 15 | Aph(Atz) : | N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)] フェニルアラニン残基 |
| | NMeAph(Atz) : | N-メチル-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾ リル)]フェニルアラニン残基 |
| | DLys(Nic) : | D-(ε-N-ニコチノイル) リジン残基 |
| 20 | Dcit : | D-シトルリン残基 |
| | DLys(AzaglyNic) : | D-(アザグリシルニコチノイル) リシン残基 |
| | DLys(AzaglyFur) : | D-(アザグリシルフラニル) リシン残基 |
| | DhArg(Et ₂) : | D-(N, N'-ジエチル) ホモアルギニン残基 |
| | DAph(Atz) : | D-N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)] フェニルアラニン残基 |
| 25 | | |
| | DhCi : | D-ホモシトルリン残基 |

Lys (Nisp) : (ε-N-イソプロピル) リシン残基
hArg(Et₂) : (N, N'-ジエチル) ホモアルギニン残基
DSer(tBu) : D-0-(t-ブチル) セリン残基
DHis(ImBzl) : N'-ブチルヒスチジン残基

- 5 その他アミノ酸に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB コミッション・オブ・バイオケミカル・ノーメンクレーチュアー(Commission on Biochemical Nomenclature) (ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(European Journal of Biochemistry)第138巻、9～37頁(1984年))による略号または該当分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に
10 関して光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

- 本発明の剤は、毒性が低く、そのまま医薬として、もしくは自体公知の薬学的に許容しうる担体などと混合して人を含む哺乳動物(例えば、ウマ、ウシ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サルなど)に対して医薬組成物
15 として用いることができる。

- 本発明の剤は、ホルモン系薬剤および必要により細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤に薬学的に許容される担体を配合し、錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、坐剤などの固形製剤; またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経
20 口的に投与することができる。また、ホルモン系薬剤と細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤とを別々に製剤化することもできる。

- 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤
25 、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などがあげられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどがあげられる。

- 5 結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

- 崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどがあげられる。
- 10

溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などがあげられる。

- 溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどがあげられる。
- 15

- 懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などがあげられる。
- 20

- 等張化剤の好適な例としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどがあげられる。
- 25

緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸

塩などの緩衝液などがあげられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコールなどがあげられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロ
5 ロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、
ソルビン酸などがあげられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などがあ
げられる。

本発明の剤におけるホルモン系薬剤の含有量は、剤型、投与方法、担体等に
10 より異なるが、製剤全量に対して通常約0.1～30% (w/w)、好ましくは
約1～20% (w/w)、より好ましくは約5～10% (w/w) である。

本発明の剤における細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤（
特に、低分子化合物の場合）の含有量は、剤型、投与方法、担体等により異な
るが、製剤全量に対して通常約0.1～90% (w/w) である。

15 各種製剤添加剤の含有量は、製剤全量に対して通常約0.1～99.9% (
w/w)、好ましくは約10～99.9% (w/w)、より好ましくは約20
～90% (w/w) である。

本発明の剤の投与量は、ホルモン系薬剤の種類、細胞増殖因子またはその受
容体の作用を阻害する薬剤の種類、投与ルート、症状等によって異なるが、例
20 えば、乳癌や前立腺癌を持つ患者（体重40ないし80kg）に抗癌剤として
LH-RH誘導体を皮下投与している場合、細胞増殖因子またはその受容体の
作用を阻害する薬剤が低分子化合物である時は、化合物として、好ましくは1
日に約1.0～100mg/kg体重、より好ましくは約5.0～50mg/kg
体重である。この量を1日1回または2～3回に分けて投与することができる。
25 る。また、LH-RH誘導体については、例えば、乳癌や前立腺癌を持つ患者
（体重40ないし80kg）に、化合物として、好ましくは1日に約1.0～

100 mg/kg 体重、より好ましくは約 1.0 ~ 50 mg/kg 体重である。
この量を 1 日 1 回または 2 ~ 3 回に分けて投与することができる。また、細胞
増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤が抗体である時は、通常約 1
~ 2, 000 mg/kg/週、好ましくは約 5 ~ 1, 000 mg/kg/週の
5 用量を連日または間欠的に、静脈、皮下、腫瘍局所などに投与することができ
る。

本発明の剤は、ホルモン系薬剤の薬効持続時間を通常約 1.5 倍以上、より
具体的には約 1.5 ~ 3 倍維持・持続させることができる。

さらに、本発明の剤は、その他の活性成分、例えば、化学療法剤または免疫
10 療法剤を配合することもできる。

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例えばサイクロフォスファミ
ド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例えば、メソトレキセート、5-フル
オロウラシル）、抗癌性抗生物質（例えばマイトマイシン、アドリアマイシン
）、植物由来抗癌剤（例えば、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、
15 シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが用いられる。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または菌体成分（例えば、ムラミルジ
ペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例えば、レン
チナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカ
イン（例えば、インターフェロン、インターロイキン）などが用いられる。

20

実施例

以下に実施例、参考例および実験例をあげて本発明をさらに具体的に説明す
るが、これらは本発明を限定するものではない。

参考例 1

25 水素化リチウムアルミニウム（350 mg）のジエチルエーテル（10 ml
）懸濁液に、エチル 4-〔4-〔2-〔（E）-2-フェニルエテニル〕-

4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブチレート (3.00 g) のジエチル
エーテル (10 ml) - テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0℃ で滴下し
た。0℃ で 1 時間、さらに室温で 1 時間かきまぜた後、水を加え、2 N 塩酸で
酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥 (MgSO₄) 後
5、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢
酸エチル-ヘキサン (1 : 1, v/v) 溶出部から 4- [4- [2- [(E)
- 2- フェニルエテニル] - 4- オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブタノー
ル (2.00 g, 74%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶。無色針
状晶。融点 90 ~ 91℃。

10 参考例 2

参考例 1 と同様にして、エチル 3- [4- [2- [(E) - 2- フェニル
エテニル] - 4- オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロピオネートを還元し
て、3- [4- [2- [(E) - 2- フェニルエテニル] - 4- オキサゾリル
メトキシ] フェニル] プロパノールを得た。収率 94%。酢酸エチル-ヘキサ
15ンから再結晶。無色針状晶。融点 95 ~ 96℃。

参考例 3

参考例 2 で得られた 3- [4- [2- [(E) - 2- フェニルエテニル] -
4- オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロパノール (760 mg)、トリブ
チルホスフィン (1.01 g) および 1, 2, 4- トリアゾール (280 mg
20) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、ジエチル アゾジカルボキシレ
ート (700 mg) を 0℃ で滴下した。1 時間加熱還流後、反応混合物を水に
注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶
媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ
チル-ヘキサン (2 : 1, v/v) 溶出部から得られる結晶を酢酸エチル-ヘ
25キサンから再結晶して、1- [3- [4- [2- [(E) - 2- フェニルエテ
ニル] - 4- オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] - 1, 2, 4- ト

リアゾール（540mg，70％）を得た。

無色プリズム晶。融点108～109℃。

参考例4

| | | |
|---|------------------|--------|
| | (1) 参考例3の化合物 | 10.0mg |
| 5 | (2) 乳糖 | 60.0mg |
| | (3) コーンスターチ | 35.0mg |
| | (4) ゼラチン | 3.0mg |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg |

以上を混合して、錠剤とする。

10 実施例1

参考例4で得た錠剤と以下に記載の方法によって得られる徐放性製剤を併用剤として使用する。

酢酸リユープロレリン（武田薬品工業（株）社製）400mgを0.5mlの蒸留水に溶解し水相液とし、ポリ-DL-乳酸[Lot. 870818；重量平均
15 分子量18000（マイクロカプセルLot. 244、245）およびLot. 880622；重量平均分子量18200、分散度1.76（マイクロカプセルLot. 248）]4gをジクロロメタン7.5mlに溶解した液に加え、小型ホモジナイザー（ポリトロン キネマチカ社製、スイス）で約60秒間乳化し、W/O型エマルジョンを得る。このエマルジョンを15℃に冷却して、あらかじめ15℃に冷却し
20 た0.25%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、小型ホモジナイザーを使用して、W/O/W型エマルジョンとする。この後、W/O/W型エマルジョンを攪拌しながらジクロロメタンの揮散によって内部のW/O型エマルジョンを固化された後、遠心分離機で捕集する。

これを再び蒸留水に分散し、さらに遠心分離を行い遊離した薬物および分散
25 剤などを洗浄する。

捕収されたマイクロカプセルは凍結乾燥によって脱溶媒および脱水をより完

全とした後、粉末として得られる。

実験例 1

5ml のヒト前立腺癌細胞株 LNCaP (ATCC (American Type Culture Collection)
) カタログ No. CRL1740、J. S. Horoszewicz, Cancer Res. 43: 1809-1818(1983)
5) の細胞浮遊液 (2×10^5 個/ml) を 60mm の培養皿に分注し、37℃、5% CO₂ 下で
一夜培養した。培地を所定の濃度の cyproterone acetate (Sigma; Cat. No. C-3412
) を含む培地に交換し、3 日間 37℃、5% CO₂ 下で培養を続けた。培地を除去し
た後、酸性グアニジンイソシアネート/フェノール/クロロホルム法により各培
養皿から RNA を抽出した。これらを鋳型に oligo-dT adaptor primer (宝酒造)
10 をプライマーとして相補 DNA を合成し、PCR 反応の鋳型とした。受容体型チロシ
ンキナーゼ群の特異的プライマーは、キナーゼ領域に共通する配列
HisArgAspLeuAlaAla と SerAspValTrpSer (Hanks ら 1988) をもとに合成した。
具体的には、E G F 受容体様キナーゼに対し 5'-
CA(C/T)(C/A)GGGA(C/T)(C/T)TGGC (A/T/C)GC (sense primer) と 5'-
15 A(A/G)CTCCA(A/C)AC(A/G)TC(A/G)CT (antisense primer) を、insulin 受容体様
キナーゼに対し 5'-CA(C/T)(C/A)G(G/A)GAC(C/T)T(G/T)GC(A/T)GC (sense
primer) と 5'-A(A/G)CTCCA(A/C)ACGTC(A/C)GA (antisense primer) を、また P
D G F 受容体様キナーゼおよび F G F 受容体様キナーゼに対し 5'-
CA(C/T)(C/A)G(G/A)GAC(C/T)TGGC(A/G)GC (sense primer) と 5'-
20 A(A/G)GACCA(G/C)AC(A/G)TC(A/G)CT (antisense primer) を合成した。増幅サ
イクルは 95℃、1 min (変性)、40℃、1 min (アニーリング)、72℃、1 min
(合成) とし、35 サイクルの増幅反応を行った。各受容体キナーゼ群の発現量
は、PCR 反応物をアガロースゲル電気泳動 (4%) 後に臭化エチジウム染色した
画像を解析して定量した (図 1)。それぞれの発現量は標準化のために同一検
25 体の β -actin 発現量との比で求め、図 1 中の数値は cyproterone acetate 無添
加時の発現量を 1 とした時の各点の発現量を表している。

なお、 β -actin はプライマーに 5'-ATCTGGCACCACACCTTCTACAATGAGCTGCG (sense) と 5'-CGTCATACTCCTGCTTGCTGATCCACATCTGC (antisense) を用い、25 回の増幅サイクル (95°C, 0.5 min, 60°C, 1 min, 72°C, 0.5 min) で増幅した。

実験例 2

- 5 継代培養しているヒト前立腺癌細胞株 LNCaP 細胞をトリプシン処理し、10% 牛胎児血清 (BioWhittaker) を含む RPMI1640 培地 (GibcoBRL) に懸濁した。この細胞懸濁液の細胞密度をコールターカウンターで測定し、上述の培地を用いて細胞密度を 2×10^4 細胞/ml に調製した。これを 24 well マルチウェル培養プレート (Becton Dickinson) の各 well に 0.5 ml ずつ分注し、37°C, 5% CO₂ 下
- 10 で一夜培養した。これに cyproterone acetate (Sigma; Cat. No. C-3412)、 2×10^{-9} ~ 2×10^{-6} M を所定の濃度含む培地または cyproterone acetate と PD153035 (Science 265(5175) p1093 (1994); 日本農芸化学会 1996 年度大会 抄録番号 21a14(1996 年 3 月 30 日 京都)) 10 mM を所定の濃度含む培地を 0.5 ml 加えた。
- 15 測定した (図 2)。

産業上の利用可能性

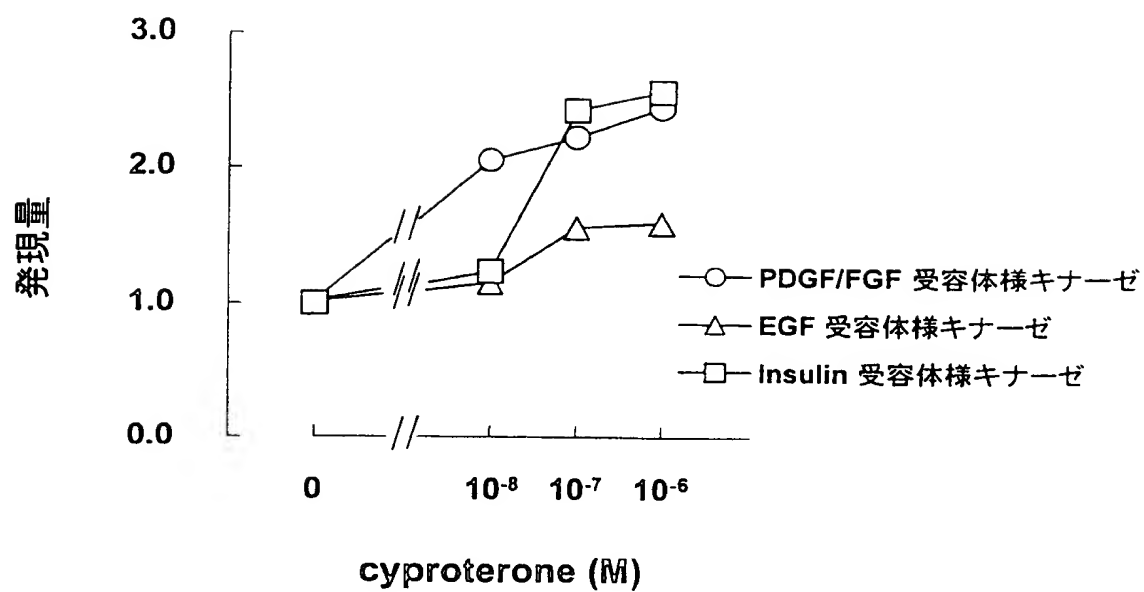
- 本発明のホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤は、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延
- 20 効果を効果的に発揮することができる。

請 求 の 範 囲

1. ホルモン系薬剤を含有してなるホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤。
2. ホルモン系薬剤がLH-RH誘導体である請求項1記載の剤。
- 5 3. LH-RH誘導体がLH-RHアゴニストである請求項2記載の剤。
4. LH-RH誘導体が式
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
[式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal および DHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅ または Gly-NH₂ をそれぞれ示す] で表わされるペプチドまたはその塩である請求項3記載の剤。
- 10 5. LH-RH誘導体が5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ またはその酢酸塩である請求項3記載の剤。
6. ホルモン系薬剤の他に細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤を含有する請求項1記載の剤。
- 15 7. 細胞増殖因子が①EGFまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質、②インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質、または③FGFまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質である請求項6記載の剤。
8. 前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌または乳癌の予防・治療剤である請求項1記載の剤。
- 20 9. ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させるためのホルモン系薬剤の使用。
10. ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化を遅延させるための医薬を製造するためのホルモン系薬剤の使用。
11. ホルモン系薬剤をホルモン依存性癌を持つ哺乳動物に投与することを特徴とする該哺乳動物においてホルモン非依存性癌への変化を遅延させる方法。
- 25

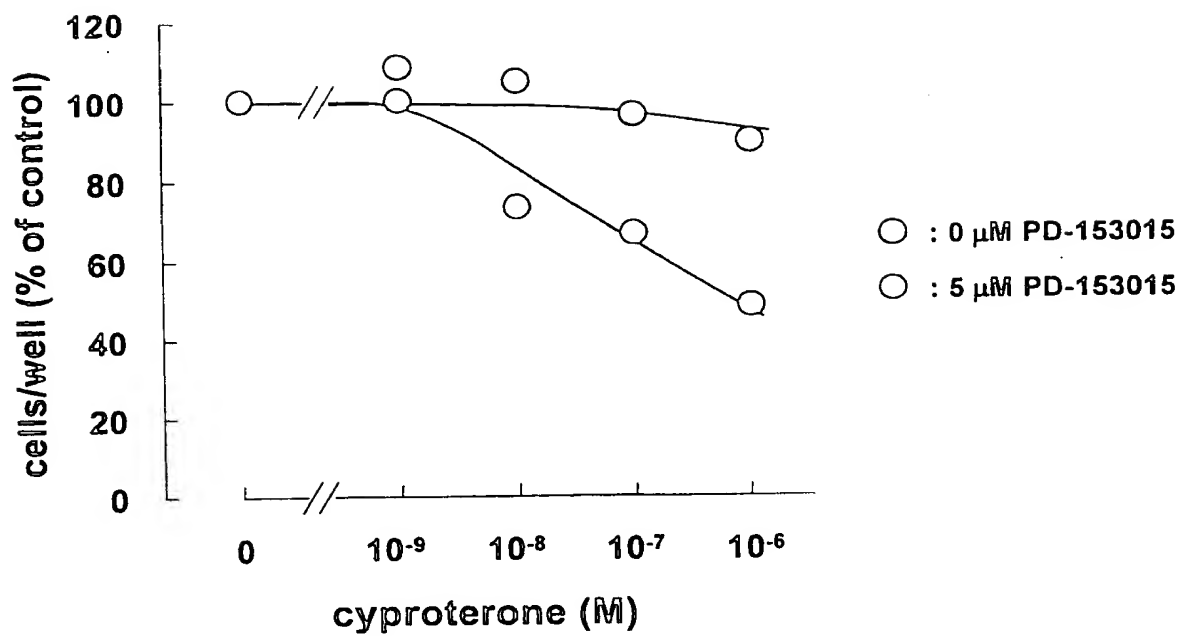


図 1





2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61K 45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61K 45/06, A61K38/00-38/35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1940-1999 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1999
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1999

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X Y | LABLIE, F. et al., "MEDICAL CASTRATION WITH LHRH AGONISTS AND THE NEED FOR COMBINED TREATMENT WITH AN ANTIANDROGEN IN PROSTATE CANCER", IN: Proc. Annu. Meet. Int. Found. Biochem. Endocrinol, 11th, Meeting. Edited by McKearns, Kenneth W., New York, 1983, pages 531-49 | 1-3, 8, 10 6, 7 |
| X Y | SATO, Naohide et al., "Intermittent Androgen Suppression Delays Progression to Androgen-independent Regulation of Prostate-specific Antigen Gene in the LNCaP Prostate Tumor Model", Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology, 1996, Vol. 58, No. 2, pages 139-146 | 1, 8, 10 6, 7 |
| X Y | US, 4472382, A (ROUSSEL-UCLAF), 18 September, 1984 (18.09.84), Claim 1 & JP, 5-9129, A | 1-3, 8, 10 6, 7 |
| X Y | WO, 98/32423, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 30 July, 1998 (30.07.98), Claims 18, 55 & JP, 10-273447, A | 1-5, 8, 10 6, 7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
|---|--|

Date of the actual completion of the international search
28 December, 1999 (28.12.99)

Date of mailing of the international search report
18 January, 2000 (18.01.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05533

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | US, 5677171, A (Genentech Inc.), 14 October, 1997 (14.10.97), Claim 30 & WO, 89/6692, A & JP, 3-502885, | 6,7 |
| Y | GU, Kefeng, et al., "Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia", CANCER LETTERS, 1996, Vol. 99, pages 185-189; page 185, line 1 | 6,7 |
| Y | WO, 98/3505, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 29 January, 1998 (29.01.98), Claim 13, & EP, 912562, A1 & JP, 11-60571, A | 6,7 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05533

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 9 and 11 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/05533

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K 45/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K 45/06, A61K38/00-38/35

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1999

日本国公開実用新案公報 1971-1999

日本国登録実用新案公報 1994-1999

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|--------------------|
| X Y | LABLIE, F. <i>et al.</i> , 'MEDICAL CASTRATION WITH LHRH AGONISTS AND THE NEED FOR COMBINED TREATMENT WITH AN ANTIANDROGEN IN PROSTATE CANCER', IN: Proc. Annu. Meet. Int. Found. Biochem. Endocrinol, 11th, Meeting. Edited by McKearn, Kenneth W., New York, 1983, p531-49 | 1-3, 8, 10 6, 7 |
| X Y | SATO, Naohide <i>et al.</i> , 'Intermittent Androgen Suppression Delays Progression to Androgen-independent Regulation of Prostate-specific Antigen Gene in the LNCaP Prostate Tumor Model', Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology, 1996, Vol. 58, No. 2, p139-146 | 1, 8, 10 6, 7 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 12. 99

国際調査報告の発送日

18.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|--------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X Y | US, 4472382, A, (ROUSSEL-UCLAF) 18. 9月. 1984, (18. 09. 84), Cl. 1 & JP, 5-9129, A, Cl. 1 | 1-3, 8, 10 6, 7 |
| X Y | WO, 98/32423, A1, (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 30, 7月, 1998, (30. 07. 98), Cl. 18, Cl. 55 & JP, 10-273447, A, Cl. 18, Cl. 55 | 1-5, 8, 10 6, 7 |
| Y | US, 5677171, A, (Genentech Inc.), 14, 10月, 1997, (14. 10. 97), Cl. 30, & WO, 89/6692, A, & JP, 3-502885, Cl. 30 | 6, 7 |
| Y | GU, Kefeng, <i>et al.</i> , 'Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia', CANCER LETTERS, 1996, Vol. 99, p185-189, 第185頁, 第1行 | 6, 7 |
| Y | WO, 98/3505, A2, (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 29, 1月, 1998, (29. 01. 98), Cl. 13, & EP, 912562, A1, & JP, 11-60571, A, Cl. 13 | 6, 7 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9, 11 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 9 及び 11 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

3

4

5

6

P C T

REC'D 03 OCT 2000

WIPO

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

[PCT36条及びPCT規則70]

| | | |
|--|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 2556WOOP | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 99/05533 | 国際出願日 (日.月.年) 07.10.99 | 優先日 (日.月.年) 08.10.98 |
| 国際特許分類(IPC) Int. Cl. ⁷ A61K45/06 | | |
| 出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社 | | |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

| | | | |
|--|----------------------------|-----|------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 18.11.99 | 国際予備審査報告を作成した日 12.09.00 | | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) | 4 C | 2938 |
| | 田村 聖子 印 | | |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3450 | | | |

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☒ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 9, 11

理由:

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 9, 11 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 9, 11 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iV)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 9, 11 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 9, 11 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 9, 11 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

| | | |
|-------|------------|---|
| 請求の範囲 | 6, 7 | 有 |
| 請求の範囲 | 1-5, 8, 10 | 無 |

進歩性(IS)

| | | |
|-------|---------|---|
| 請求の範囲 | | 有 |
| 請求の範囲 | 1-8, 10 | 無 |

産業上の利用可能性(IA)

| | | |
|-------|---------|---|
| 請求の範囲 | 1-8, 10 | 有 |
| 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: LABLIE, F. *et al.*, 'MEDICAL CASTRATION WITH LHRH AGONISTS AND THE NEED FOR COMBINED TREATMENT WITH AN ANTIANDROGEN IN PROSTATE CANCER', IN: Proc. Annu. Meet. Int. Found. Biochem. Endocrinol, 11th, Meeting. Edited by McKearn, Kenneth W., New York, 1983, p531-49

文献2: SATO, Naohide *et al.*, 'Intermittent Androgen Suppression Delays Progression to Androgen-independent Regulation of Prostate-specific Antigen Gene in the LNCaP Prostate Tumor Model', Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology, 1996, Vol. 58, No. 2, p139-146:

文献3: US, 4472382, A, (ROUSSEL-UCLAF) 18. 9月. 1984, (18.09.84), Cl.1 & JP, 5-9129, A, Cl.1

文献4: WO, 98/32423, A1, (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 30. 7月, 1998, (30.07.98), Cl.18, Cl.55 & JP, 10-273447, A, Cl.18, Cl.55

文献5: US, 5677171, A, (Genentech Inc.), 14. 10月, 1997, (14.10.97), Cl.30, & WO, 89/6692, A, & JP, 3-502885, Cl.30

文献6: GU, Kefeng, *et al.*, 'Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia', CANCER LETTERS, 1996, Vol. 99, p185-189, 第185頁, 第1行

文献7: WO, 98/3505, A2, (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 29. 1月, 1998, (29.01.98), Cl.13, & EP, 912562, A1, & JP, 11-60571, A, Cl.13

請求の範囲1-5, 8, 10について

文献1には、抗アンドロゲン剤とLHRHアゴニストを前立腺ガン細胞に投与すると、アンドロゲン非依存の細胞の出現を最小限に押さえることができることが記載されているため、請求の範囲1-3, 8, 10は新規性を有さない。

文献2には、前立腺ガン細胞にアンドロゲンを間欠的に投与することで、アンドロゲン非依存型への進行を遅らせることができることが記載されているため、請求の範囲1, 8, 10は新規性を有さない。

文献3には、LHRHアゴニストを用いた前立腺癌治療のための薬剤が記載されている。本願の請求の範囲1-3, 8, 10に係る変化遅延剤は結局文献3に記載の薬剤と同じく前立腺癌の治療に用いられるものであり、両者は区別し得ず、新規性を有さない。また本願の明細書をみても、本願の薬剤が単なる治療薬ではなく変化遅延剤であるということを示す適切な薬理試験等が記載されていない。



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

文献4の請求項18には本願の請求項4に記載のLHRH誘導体と同一の生理活性ペプチドが記載されており、また請求項55には、当該ペプチドを含む生理活性ペプチドを含有する前立腺癌の治療剤が記載されている。本願の請求の範囲1-5, 8, 10に係る変化遅延剤は結局文献4に記載の薬剤と同じく前立腺癌の治療に用いられるものであり、両者は区別し得ず、新規性を有さない。また本願の明細書をみても、本願の薬剤が単なる治療薬ではなく変化遅延剤であるということを示す適切な薬理試験等が記載されていない。

請求の範囲6, 7について

文献5には、患者にHER2レセプター阻害剤を投与することによる腫瘍細胞の増殖を阻害する方法が記載されている。

文献6には、前立腺癌細胞にはHER2レセプターが発現していることが記載されている。

文献7には、前立腺癌細胞の増殖を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤が記載されている。

癌の治療のために複数の抗ガン剤を併用することは当業者が通常行うことであるから、文献1-4に記載の薬剤とHER2レセプター阻害剤またはチロシンキナーゼ阻害剤を併用することも当業者にとって自明であるので、本願の請求の範囲6, 7は進歩性を有さない。

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 2556WO0P | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP99/05533 | International filing date (day/month/year) 07 October 1999 (07.10.99) | Priority date (day/month/year) 08 October 1998 (08.10.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/06 | | |
| Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. | | |

| |
|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p> |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 18 November 1999 (18.11.99) | Date of completion of this report 12 September 2000 (12.09.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05533

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 9,11

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 9,11
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claims 9 and 11 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iV).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 9,11

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05533

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|----------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 6,7 | YES |
| | Claims | 1-5,8,10 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-8,10 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-8,10 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: Medical Castration with LHRH Agonists and the Need for Combined Treatment with an Antiandrogen in Prostate Cancer, (LABLIE, F. et al.), Proc. Annu. Meet. Int. Found. Biochem. Endocrinol., 11th Meeting (edited by McKearn, Kenneth W.) (New York), 1983, pages 531-549

Document 2: Intermittent Androgen Suppression Delays Progression to Androgen-independent Regulation of Prostate-specific Antigen Gene in the LNCaP Prostate Tumor Model, (SATO, Naohide et al.), Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology, 1996, Vol. 58, No. 2, pages 139-146

Document 3: US, 4472382, A (Roussel-Uclaf), 18 September, 1984 (18.09.84), claim 1; & JP 5-9129, A, claim 1

Document 4: WO, 98/32423, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 July, 1998 (30.07.98), claims 18, 55; & JP, 10-273447, A, claims 18, 55

Document 5: US, 5677171, A (Genentech Inc.), 14 October, 1997 (14.10.97), claim 30; & WO, 89/6692, A & JP, 3-502885, claim 30

Document 6: Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia, (GU, Kefeng et al.), Cancer Letters, 1996, Vol. 99, pages 185-189; see page 185, line 1

Document 7: WO, 98/3505, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 January, 1998 (29.01.98), claim 13; & EP, 912562, A1; & JP, 11-60571, A, claim 13

Concerning claims 1-5, 8, 10

Document 1 discloses the fact that, if an antiandrogen and an LHRH agonist are administered into prostate cancer cells, then the appearance of androgen-independent cells can be kept to a minimum. The subject matter of claims 1-3, 8 and 10 is thus considered not to be novel.

Document 2 discloses the fact that, by intermittently administering androgen into prostate cancer cells, the progress into the androgen-independent type can be retarded. The subject matter of claims 1, 8 and 10 is thus considered not to be novel.

Document 3 discloses a medicinal agent for treating prostate cancer that makes use of an LHRH agonist. In the final analysis, the agents for retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer disclosed in claims 1-3, 8 and 10 of the present application are, like the medicinal agent disclosed in document 3, used in the treatment of prostate cancer, and so the two cannot be distinguished from one another, meaning that the subject matter of claims 1-3, 8 and 10 is considered not to be novel. Moreover, looking at the description of the present application, no adequate pharmacological experiments or the like are disclosed that show that the medicinal agents of the present application are agents for retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer and not merely therapeutic agents.

Document 4 [claim 18] discloses a physiologically active peptide that is the same as the LHRH derivative disclosed in claim 4 of the present application. Moreover, the same document [claim 55] discloses therapeutic agents for prostate cancer that contain physiologically active peptides including

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V (Citations and explanations):

said peptide. In the final analysis, the agents for retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer disclosed in claims 1-5, 8 and 10 of the present application are, like the medicinal agents disclosed in document 4, used in the treatment of prostate cancer, and so the two cannot be distinguished from one another, meaning that the subject matter of claims 1-5, 8 and 10 is considered not to be novel. Moreover, looking at the description of the present application, no adequate pharmacological experiments or the like are disclosed that show that the medicinal agents of the present application are agents for retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer and not merely therapeutic agents.

Concerning claims 6, 7

Document 5 discloses a method for inhibiting the multiplication of tumor cells that involves administering an HER2 receptor inhibitor to the patient.

Document 6 discloses the fact that the HER2 receptor is expressed in prostate cancer cells.

Document 7 discloses a tyrosine kinase inhibitor that selectively inhibits the multiplication of prostate cancer cells.

It is common for a person skilled in the art to use a number of anti-cancer agents together in the treatment of cancer. It is thus considered that using the medicinal agents disclosed in documents 1-4 together with an HER2 receptor inhibitor or a tyrosine kinase inhibitor would be obvious to a person skilled in the art, and thus that the subject matter of claims 6 and 7 of the present application does not involve an inventive step.



A D

特 許 協 力 条 約

E P



P C

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
[PCT 18 条、PCT 規則43、44]

| | | |
|----------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 2556WO0P | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 99/05533 | 国際出願日 (日.月.年) 07.10.99 | 優先日 (日.月.年) 08.10.98 |
| 出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9, 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲9及び11は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K 45/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K 45/06, A61K38/00-38/35

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1999

日本国公開実用新案公報 1971-1999

日本国登録実用新案公報 1994-1999

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|--------------------|
| X Y | LABLIE, F. <i>et al.</i> , 'MEDICAL CASTRATION WITH LHRH AGONISTS AND THE NEED FOR COMBINED TREATMENT WITH AN ANTIANDROGEN IN PROSTATE CANCER', IN: Proc. Annu. Meet. Int. Found. Biochem. Endocrinol, 11th, Meeting. Edited by McKearns, Kenneth W., New York, 1983, p531-49 | 1-3, 8, 10 6, 7 |
| X Y | SATO, Naohide <i>et al.</i> , 'Intermittent Androgen Suppression Delays Progression to Androgen-independent Regulation of Prostate-specific Antigen Gene in the LNCaP Prostate Tumor Model', Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology, 1996, Vol. 58, No. 2, p139-146 | 1, 8, 10 6, 7 |

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 12. 99

国際調査報告の発送日

99. 01. 02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3450



)

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|--------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X Y | US, 4472382, A, (ROUSSEL-UCLAF) 18. 9月. 1984, (18.09.84), Cl.1 & JP, 5-9129, A, Cl.1 | 1-3, 8, 10 6, 7 |
| X Y | WO, 98/32423, A1, (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 30, 7月, 1998, (30.07.98), Cl.18, Cl.55 & JP, 10-273447, A, Cl.18, Cl.55 | 1-5, 8, 10 6, 7 |
| Y | US, 5677171, A, (Genentech Inc.), 14, 10月, 1997, (14.10.97), Cl.30, & WO, 89/6692, A, & JP, 3-502885, Cl.30 | 6, 7 |
| Y | GU, Kefeng, <i>et al</i> , 'Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia', CANCER LETTERS, 1996, Vol.99, p185-189, 第185頁, 第1行 | 6, 7 |
| Y | WO, 98/3505, A2, (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 29, 1月, 1998, (29.01.98), Cl.13, & EP, 912562, A1, & JP, 11-60571, A, Cl.13 | 6, 7 |

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|-----------|---|
| (51) 国際特許分類7 A61K 45/06 | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/20034 (43) 国際公開日 2000年4月13日(13.04.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP99/05533 (22) 国際出願日 1999年10月7日(07.10.99) (30) 優先権データ 特願平10/286793 1998年10月8日(08.10.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松谷悦哉(MATSUTANI, Etsuya)[JP/JP] 〒565-0843 大阪府吹田市千里山松ヶ丘7番11-601号 Osaka, (JP) 内藤健一郎(NAITO, Kenichiro)[JP/JP] 〒562-0044 大阪府箕面市半町3丁目5番地A503号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) | | (81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54)Title: <u>AGENTS FOR RETARDING CHANGE OF HORMONE-DEPENDENT CANCER INTO HORMONE-INDEPENDENT CANCER</u> (54)発明の名称 ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への変化遅延剤 (57) Abstract Agents for retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer which contain hormonal drugs. The above agents can effectively exert an effect of retarding the change of hormone-dependent cancer into hormone-independent cancer. | | |

